

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1958

THÈSE

POUR

N° 222

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Guy PORET

Né le 28 Avril 1931, à Reims (Marne)

Présentée et soutenue publiquement le 27 octobre 1958

LE ROLE DES HORMONES EN CARCINOLOGIE

Président : M. DE GENNES, Professeur

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, RUE DEPARCIEUX, 29
1958

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Nom du Candidat : PORET

Prénom : Guy

Date de soutenance : 27 octobre 1958

Numéro d'ordre :

(Ces deux mentions seront complétées par le Service de la Bibliothèque)

PORET (Guy) — Le rôle des hormones en carcinologie. — Paris, Imp. R. Foulon, 1958, in-8°, 40 p.

(Thèse Médec. (Etat), Paris, 1958, N°).

PORET (Guy) — Le rôle des hormones en carcinologie. — Paris, Imp. R. Foulon, 1958, in-8°, 40 p.

(Thèse Médec. (Etat), Paris, 1958, N°).

PORET (Guy) — Le rôle des hormones en carcinologie. — Paris, Imp. R. Foulon, 1958, in-8°, 40 p.

(Thèse Médec. (Etat), Paris, 1958, N°).

PORET (Guy) — Le rôle des hormones en carcinologie. — Paris, Imp. R. Foulon, 1958, in-8°, 40 p.

(Thèse Médec. (Etat), Paris, 1958, N°).



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548803_0044

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1958

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Guy PORET

Né le 28 Avril 1931, à Reims (Marne)

Présentée et soutenue publiquement le 27 octobre 1958

LE ROLE DES HORMONES EN CARCINOLOGIE

Président : M. DE GENNES, Professeur



PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, RUE DEPARCIEUX, 29
1958

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Aubin (A.), Bénard (H.), Brocq (P.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (E.), Champy (C.), Chevallier (P.), Debré (R.), Donzelot (E.), Gastinel (P.), Guillaïn (G.), Halphen (E.), Harvier (P.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lantuéjoul (P.), Laroche (G.), Laubry (C.), Lévy-Solal (E.), Lhermitte (J.), Lian (C.), Lœper (M.), Marion (G.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Mondor (H.), Monod (R.), Moreau (R.), Mulon (P.), Olivier (E.), Richet (C.), Strohl (A.), Tanon (L.), Velter (E.).

DOYEN Léon BINET
Membre de l'Institut

ASSESSEUR Jean VERNE

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	CORDIER (G.)
Anatomie (<i>chaire à titre personnel</i>)	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Bactériologie	FASQUELLE (R.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
Biologie appliquée à l'Éducation physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Clinique carcinologique (Inst. G. Roussy)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	MOUQUIN (M.)
Cliniques chirurgicales	Beaujon SICARD (A.)
	Cochin QUÉNU (J.)
	Hôtel-Dieu MÉNÉGAUX (G.)
	Saint-Antoine GOSSET (J.)
	Salpêtrière MOULONGUET (P.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FÈVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin)	MERLE D'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	DE GAUDART D'ALLAINES (F.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laënnec)	MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique génétique médicale (Enfants-Malades)	LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)	FUNCK-BRENTANO (P.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)	CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	ALAJOUANINE (T.)
Cliniques médicales	Broussais DE GENNES (L.)
	Cochin JUSTIN-BESANÇON (L.)
	Hôtel-Dieu BARIÉTY (M.)
	Lariboisière SOULIÉ (P.)
	Pitié DREYFUS (G.)
	Saint-Antoine KOURILSKY (R.)

Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)	DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique	PASTEUR VALLERY-RADOT (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	PETIT-DUTAILLIS (D.)
Cliniques obstétricales	LACOMME (M.)
	N...
	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laënnec)	BERNARD (E.)
Clinique psychiatrique infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	LELONG (M.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Pitié)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	SÉNÈQUE (J.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique urologique (Cochin)	FEY (B.)
Electrophysiologie médicale (<i>chaire à titre personnel</i>)	DJOURNO (A.)
Embryologie	GIROUD (A.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	N...
Histologie	VERNE (J.)
Hygiène des collectivités (<i>chaire à titre personnel</i>)	DEPARIS (M.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	TURPIN (R.)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (P.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	PIÉDELIEVRE (R.)
Parasitologie	GALLIARD (H.)
Pathologie chirurgicale	COUVELAIRE (R.)
Pathologie exotique	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	LENÈGRE (J.)
Pathologie humorale et immunologie expérimentale (<i>chaire à titre personnel</i>)	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	N...
Pathologie et thérapeutique générales	GARCIN (R.)
Pharmacologie et matière médicale	CHEYMOL (J.)
Physiologie	BINET (L.)
Physiologie (<i>chaire à titre personnel</i>)	BARGETON (D.)
Physique médicale	DOGNON (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale	PATEL (J.)
Thérapeutique	BROUET (G.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES

	MM.		MM.
Anatomie	CABROL (C.)	Anesthésiologie .	VOURC'H (G.)
	COUINAUD (C.)	Bactériologie	NÉVOT (A.) <i>pr. s. ch.</i>
	OLIVIER (G.)		BARBIER (P.)
Anatomie pathologique	GAUTHIER-VILLARS (Mlle P.) <i>pr. s. ch.</i>		CHRISTOL (D.)
	BUSSEY (F.)		TOURNIER (P.)
	GOUYGOU (Ch.)	Biochimie médicale	DESGREZ (P.) <i>pr. s. ch.</i>
	ORCEL (L.)		POLONOVSKI (J.) <i>m. conf.</i>
	PAILLAS (J.)		SCHAPIRA (G.) <i>m. conf.</i>

MM.

Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.) <i>m. conf.</i>
Carcinologie . . .	DENOIX (P.) MATHE (G.)
Dermato-Syphiligraphie .	DUPERRAT (B.)
Electro-Radiologie . . .	LEDoux-LEBARD (G.)
Embryologie . . .	Tuchmann-Duplessis (H.)
Hématologie . . .	BILSKI-PASQUIER (G.) DAUSSET (J.)
Histologie	COUJARD (R.) <i>pr. s. ch.</i> MAROIS (M.) RACADOT (J.)
Hydrologie . . .	CORNET (A.)
Hygiène	BOYER (J.) <i>pr. s. ch.</i> CORRE-HURST (Mme L.)
Maladies infectieuses . .	BASTIN (R.) DUPONT (V.)
Médecine légale	DEROBERT (L.) <i>pr. s. ch.</i> HADENGUE (A.) FOURNIER (E.) GUENIOT (M.)
Médecine du travail . . .	ALBAHARY (C.)
Neuro-chirurgie . . .	DAVID (M.)
Neurologie . . .	LHERMITTE (F.) GRANJON (A.) HERVET (E.) LE LORIER (G.) MORIN (P.) MUSSET (R.) ROBEY (M.) THOYER-ROZAT (J.)
Ophtalmologie . . .	BRÉGEAT (P.) SARAUX (H.)
Orthopédie . . .	JUDET (R.) RAMADIER (J.)
Oto-rhino-laryngologie . .	DEBAIN (J.)
Parasitologie . . .	BRUMPT (L.C.) <i>pr. s. ch.</i> CHABAUD (A.) BARCAT (J.) BINET (J.-P.) CAUCHOIX (J.) CHATELIN (C.-L.) DUBOST (Ch.) DUBOST (Cl.) FAUREL (J.) FLABEAU (F.) GERMAIN (A.) LAURENCE (G.) <i>agr. per</i> LORTAT-JACOB (J.-L.) LOYGUE (J.) MERCADIER PERROTIN (J.) ROBERT (H.) THOMERET (G.)

MM.

Pathologie exotique	SCHNEIDER (J.) CROSNIER (J.) HARTMANN (L.) LEPER (J.) MAURICE (J.) PLAS (F.) RICHET (G.) AUSSANNAIRE (M.) BOUR (H.) BOUVIER (J.) BOUVRAIN (Y.) BRICAIRE (H.) BRISAUD (H.) BROCARD (H.) BUGE (A.) CASTAIGNE (P.) <i>m. conf.</i> CATINAT (J.) CONTAMIN (F.) COURY (C.) FREZAL (J.) HOUSSET (E.) LAROCHÉ (Cl.) LESOBRE (R.) MACREZ (C.) NICK (J.) PEQUIGNOT (H.) <i>m. conf.</i> ROYER (P.) WOLFROMM (R.) JOSEPH (R.) MANDE (R.) MOZZICONACCI (P.) POLONOVSKI (C.) ROSSIER (A.) LEVY (Mlle J.) <i>pr. s. ch.</i> BOISSIER (J.) LECHAT (P.) PARROT (J.) <i>pr. s. ch.</i> DEJOURS (P.) GOUGEROT (L.) <i>m. conf.</i> KREIS (B.) PICHOT (P.) DUCHÉ (D.) DELBARRE (F.) CERNÉA (P.) CHAPUT (Mme A.) <i>m. conf. agr.</i> GRELLET (M.) CHASSAGNE (P.) LAMOTTE (M.) QUENU (L.)
Pathologie expérimentale .	
Pathologie médicale . . .	
Pédiatrie-Puériculture . .	
Pharmacologie . . .	
Physiologie . . .	
Physique médicale	
Pneumo-Phtisiologie . . .	
Psychiatrie . . .	
Psychiatrie infantile	
Rhumatologie . . .	
Stomatologie . . .	
Thérapeutique . . .	
Urologie	

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

	MM.		MM.
Clinique chirurgicale	ABOULKER (P.)	Clinique neuro- rhumatologique	De SÈZE (S.)
	AMELINE (A.)	Clinique obstétricale	GRASSET (J.)
	HUGUIER (J.)		LEPAGE (F.)
	LÉGER (L.)		MAYER (M.)
	OLIVIER (C.)		MERGER (R.)
	PADOVANI (P.)		RAVINA (J.)
	POILLEUX (F.)	Clinique ophtalmologique	DESIGNES (P.)
	ROUX (M.)		OFFRET (G.)
	VERNE (J.-M.)	Clinique O.R.L.	MADURO (R.)
	HAGUENEAU (J.) <i>pr. s. ch.</i>	Clin. pédiatrique et puériculture	LAPLANE (R.)
Clinique médicale	BOUDIN (G.)	Clinique psychiatrique	BARUK (H.)
	CONTE (M.)	Clinique urologique	KUSS (R.)
	DOMART (A.)		
	MILLIEZ (P.)		
	PERRAULT (M.)		
	RAMBERT (P.)		
	THIEFFRY (S.)		
	TURIAF (J.)		

IV. — PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie	HAUDUIROY (P.) <i>prof. sans chaire</i>
Biochimie médicale	ETTORI (J.) <i>prof. à titre personnel</i>
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) <i>prof. sans chaire</i>

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Secrétaires	Mme BEURLAND (H.), Mlles CHAINTREUIL (G.), HURÉ (A.)

Conservateur, chargé de la direction de la Bibliothèque	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateurs	Mlles DUMAITRE (P.), GOICHON (A.-M.)
Bibliothécaires	Mme CONTET (J.), Mlles LAURENT (H.), LE NOIR (G.), QUIÈVREUX (E.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES PARENTS

A MA FEMME

•

A MON FILS

A MA BELLE-MERE

A TOUTE MA FAMILLE

A MES AMIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR DE GENNES

Professeur de la Chaire de Clinique Médicale
de l'Hôpital Broussais

Médecin des Hôpitaux

Commandeur de la Légion d'Honneur

*Qui m'a fait le très grand honneur
d'accepter la présidence de cette thèse.
Hommages respectueux.*

A MESSIEURS LES DOCTEURS

SACHA SEGAL

JACQUES PENNAFORTE

*Qui m'ont aidé à la réalisation de
ce modeste travail.*

*Qu'ils trouvent ici l'expression de
ma gratitude.*

CHAPITRE I

NOTIONS GENERALES ET RAPPEL HISTORIQUE

Plus on avance dans l'étude du cancer et plus on constate l'importance, toujours croissante, des hormones.

L'étiologie endocrine est démontrée dans un grand nombre de tumeurs bénignes ou malignes. Tantôt les hormones jouent un rôle carcinogène déterminant, tantôt elles se limitent à un rôle cocarcinogène.

Cette notion n'est d'ailleurs pas une surprise pour qui veut bien se souvenir de l'importance primordiale du rôle des hormones sur le développement embryonnaire, sur la croissance pré et post-natale, et sur les poussées de croissance du cycle œstral.

Enfin, c'est aux traitements hormonaux que l'on doit les plus nets résultats dans la chimiothérapie du cancer.

L'un des faits les plus frappants de l'action de ces « ergones » est qu'elles peuvent être tantôt cancérigènes, tantôt anticancérigènes. Enfin, elles semblent bien jouer aussi un rôle déterminant dans la carcino-résistance, la carcinophilie et la carcino-inhibition, termes introduits dans le langage médical vers 1944 par MOSINGER.

Ces notions ont une portée pratique considérable.

En effet, la connaissance des capacités cancérigènes des hormones peut comporter des conclusions prophylactiques et en particulier elles doivent faire observer la plus grande prudence dans les thérapeutiques hormonales si elles doivent être prolongées. Elles expliquent aussi pourquoi certains auteurs recommandent dans certains cas des endocrinectomies.

Comme dans tous les syndromes d'origine neuro-endocrinienne et neuro-ergonale, les cancers d'origine hormonale rentrent dans le cadre de la pathologie corrélative.

Il s'agit de processus prolifératifs corrélatifs, qui s'opposent aux processus prolifératifs et aux cancers directs, qui sont dus à l'action immédiate sur les tissus d'agents cancérigènes exogènes, physiques ou chimiques.

Ces processus peuvent se résumer comme suit :

a) *Les tumeurs corrélatives d'origine endocrinienne* peuvent être d'apparence spontanée. C'est le cas des mastoses et des métroses hyperplasiques dues à une hyperœstrogénie, qui est elle-même secondaire à un hyperfonctionnement hypothalamo-hypophysaire en apparence spontané.

b) *Les tumeurs corrélatives d'origine hormonale* peuvent aussi être provoquées par l'administration expérimentale ou thérapeutique d'hormones.

c) *Les tumeurs dues à un facteur exogène* qui provoque l'hyperfonctionnement endocrinien. Tel est le cas des tumeurs hypophysaires, ovariennes et surrénaliennes consécutives à l'irradiation aux rayons X, dont les premières manifestations sont la castration ou l'hypothyroïdie.

L'absence ou l'insuffisance d'hormones œstrogènes et thyroïdiennes détermine un hyperfonctionnement réactionnel du lobe antérieur de l'hypophyse, avec rentrée en jeu probable de l'hypothalamus. La gonadectomie, la thyroïdectomie, la thérapeutique par les antithyroïdiens, entraînent les mêmes syndromes d'hyperfonctionnement hypothalamo-hypophysaire.

Tous ces faits démontrent l'intimité des corrélations interergonales et neuro-ergonales dans le mécanisme étiologique des tumeurs d'origine endocrinienne.



Cette conception est confirmée d'ailleurs par les faits résumés par ROUSSY et MOSINGER en 1933, tels que :

1° La production, dans certaines lésions hypothalamiques, d'adénomes éosinophiles ou basophiles de l'hypophyse, et les réactions hyperplasiques adéno-hypophysaires obtenues par des lésions des ganglions cervicaux supérieurs. Par l'intermédiaire du lobe antérieur de l'hypophyse, l'hypothalamus dirige le trophisme de toute l'économie.

2° La production de processus prolifératifs dans une proportion importante des tumeurs endocriniennes, telles que les hyperplasies utérines et les tumeurs de l'ovaire.

3° La production de processus prolifératifs dans certaines lésions nerveuses. Exemple : les hyperplasies mammaires signalées par ROUSSY et MOSINGER dans la syringomyélie et dans certaines lésions irritatives des nerfs intercostaux.

* *

Ces notions, en réalité, ne sont pas nouvelles. En 1895, WHITE publia une étude portant sur 111 orchidectomies pratiquées sur des hommes atteints d'hypertrophie de la prostate, avec 80 % de résultats favorables.

Or, selon CHAUVIN, l'hypertrophie prostatique évolue vers le cancer dans 7 % des cas

En 1896, BEATSON obtenait une amélioration très nette de deux malades atteints du cancer du sein avancé par l'ovariectomie. Il considérait l'hyperactivité ovarienne comme une cause certaine du cancer mammaire, ainsi que d'autres cancers, en particulier, ceux du tractus génital. Et il est aujourd'hui d'usage courant d'utiliser les hormones œstrogènes chez les prostatiques, et la testostérone dans les cancers du sein chez la femme.

En 1905, une statistique de LETTE portant sur 99 cas, prouve que l'on traitait déjà le cancer du sein par la castration.

Cette conception est reprise en 1919 par J. LOEB qui, expérimentant sur les souris, appartenant à une race spécialement favorable au cancer du sein, constate une nette diminution de la fréquence de ce cancer chez les animaux préventivement castrés.

Chez les souris, le cancer du sein s'observe exclusivement chez les femelles, il est aggravé par l'allaitement.

En 1928, MURRAY obtient des cancers mammaires chez des souris mâles castrées ayant reçu une greffe sous-cutanée d'ovaire.

En 1935, BURROWS obtient une augmentation de volume de la glande de Leydig avec des substances œstrogènes. A la même époque, d'autres auteurs, tels que CRAMER, SELYE, ZONDEK, réalisent, chez la souris et le rat, des tumeurs hypophysaires avec ces mêmes substances œstrogènes.

Ces auteurs estiment que toutes ces tumeurs d'origine œstrogène ne sont pas dues à une action directe, mais à un déséquilibre endocrinien général.

Depuis 1936, ces expériences ont été maintes fois renouvelées et précisées. Après celles des œstrogènes, on a étudié l'action de

la progestérone, des androgènes, de la désoxycorticostérone, de la cortisone, sur la carcinogénèse et la croissance des tumeurs.

On utilisa enfin des hormones non stéroïdes : extrait anté-hypophysaires, thyroxine, extraits épiphysaires et thymiques. On a pratiqué l'ablation de ces mêmes glandes chez des animaux porteurs de cancer.

Enfin, on a obtenu des tumeurs, ovariennes en particulier, par l'exposition aux rayons X, par l'implantation intrasplénique de greffes ovariennes chez des animaux castrés ; et des cancers du sein par la gonadectomie (WOOLEY).

L'apparition de tumeurs chez l'homme et chez la femme, par l'utilisation prolongée d'hormones, est aujourd'hui démontrée. Cette notion sera à coup sûr d'une grande importance.

Successivement sont devenues de pratique courante :

- La gonadectomie avec administration d'œstrogènes dans le cancer de la prostate (HUGGINS, 1940).
- L'ovariectomie dans le cancer du sein chez la femme.
- L'orchidectomie dans le cancer du sein chez l'homme (LOESER, 1940).

D'autre part, les androgènes sont utilisés, sur une large échelle, dans le traitement du cancer chez la femme à l'âge de la ménopause.

Après la ménopause, de nombreux auteurs utilisent les œstrogènes contre le cancer du sein. On les emploie aussi contre le cancer du sein chez l'homme.

La surrénalectomie est employée plus rarement, mais parfois bilatérale, contre les cancers du sein et de la prostate. Dans ces mêmes cas, LUFT et OLIVECRONA ont proposé l'hypohysectomie.

Si bien que l'on peut aujourd'hui considérer comme nécessaire, en présence d'un cancer et quelle que soit sa localisation, d'établir un bilan hormonal complet.

CHAPITRE II

L'ENDOCRINOLOGIE CARCINOLOGIQUE

Les résultats des observations expérimentales et cliniques qui précèdent ont été estimés par certains auteurs assez démonstratifs pour établir, sous le nom de « endocrinologie carcinologique », un chapitre de la Cancérologie.

C'est ainsi que MOSINGER et FIORANTINI proposent la classification suivante :

I. — CLASSIFICATION GENERALE

A. — CLASSIFICATION DES GLANDES ENDOCRINES ET DES HORMONES

On peut distinguer sept groupes :

a) LES GLANDES ENDOCRINES SPÉCIALISÉES ET TOPOGRAPHIQUEMENT LOCALISÉES, sécrétant des hormones spéciales.
Ce sont :

1° Une glande épiblastique qui est l'adéno-hypophyse.

2° Des glandes endoblastiques (thyroïde, parathyroïde, thymus, pancréas endocrine).

3° Les glandes cœlomiques et paracœlomiques (cortico-surrénale, gonade mâle, gonade femelle) sécrétant les hormones stéroïdes.

4° Les glandes d'origine nerveuse et qui sont les unes centrales (neuro-hypophyse, épiphyse), les autres périphériques (glandes phéochromes et glandes non phéochromes).

b) LES GLANDES ENDOCRINES SPÉCIALISÉES MAIS DIFFUSES
qui sont :

1° La glande chromo-argentaïne diffuse gastro-intestinale, qui sécrète la sérotonine.

2° La glande mastocytaire, glande mésenchymateuse diffuse, qui sécrète l'héparine et l'histamine et, accessoirement, la sérotonine.

3° Les glandes endocriniennes diffuses épithéliales.

c) LES NEURO-HORMONES DE TRANSMISSION.

Ce sont :

1° adrénaline ;

2° noradrénaline ;

3° acétylcholine ;

4° histamine.

Ces hormones interviennent dans la transmission synaptique centrale ou préganglionnaire (cas de l'acétylcholine), dans la transmission terminale, dite orthosympathique (cas de l'adrénaline et de la noradrénaline) et dans la transmission terminale cholinergique ou histaminergique.

Grâce aux neuro-hormones de transmission, le système nerveux agit, en définitive, par l'intermédiaire d'ergones sur les cellules des divers organes d'exécution, donc par un mécanisme chimique.

Les neuro-hormones sont plus particulièrement produites par des cellules nerveuses spéciales du type cellule interstitielle, et par des mastocytes, qui sécrètent de l'histamine.

Donc, si le système nerveux intervient dans le déterminisme de certains processus prolifératifs, c'est en grande partie par l'intermédiaire de ses neuro-hormones de transmission, dont l'administration permanente doit par conséquent être étudiée et mise au point.

C'est ce que l'on a expérimenté chez le cobaye et le rat, et l'on a produit des proliférations fibroblastiques importantes aux points d'injection des neuro-hormones de transmission.

d) LES SUBSTANCES ACTIVES PRODUITES PAR LES ORGANES DÉPOURVUS DE STRUCTURE ENDOCRINIENNE SPÉCIALISÉE, TELLES QUE LES CYTHORMONES.

Celles-ci proviennent également du système nerveux central par le foie, les glandes salivaires, le pancréas, le cœur, la rate, les ganglions lymphatiques et la moëlle osseuse.

e) LES HORMONES PATHOLOGIQUES, OU PHLOGHORMONES.

Essentiellement constituées par des polypeptides.

f) LES MÉTABOLINES.

Substances qui ont une action métabolique mais qui sont aussi actives, telles que : cholestérol, glucose, acides aminés.

g) LES EXTRAITS ET LES IMPLANTS DE VISCÈRES.

B. — CLASSIFICATION DES PROCESSUS PROLIFÉRATIFS
POUVANT ÊTRE INFLUENCÉS PAR LES GLANDES ENDOCRINES
ET LES HORMONES

Il est en effet démontré que, d'une part il existe toutes les transitions entre les hyperplasies, les tumeurs bénignes et les tumeurs malignes ; d'autre part, qu'un sujet atteint d'une tumeur bénigne ou maligne peut continuer à présenter un certain degré de blasto-résistance ou de carcino-résistance, qui diminue la croissance de la tumeur et peut inhiber la croissance de ses métastases.

Ceci posé, MOSINGER propose de classer en dix groupes les processus prolifératifs.

1° Les hyperplasies bénignes banales diffuses (goître diffus) ou nodulaires (goître ondulatoire) et qu'on peut observer dans tous les tissus. Les mastoses et les métroses hyperplasiques rentrent dans ce cadre.

2° Les tumeurs bénignes, dont le type est la tumeur kystique.

3° Les blastomatoses bénignes multiples. Elles sont parfois de nature congénitale.

4° Les tumeurs envahissantes, qui se développent aux dépens des tissus conjonctifs. Exemple : fibromes, angiomes envahissants.

5° Les tumeurs épithéliales cancérifformes (tumeurs cutanées).

6° Les cancers localisés ou en apparence localisés, mais qui, malgré cette apparence, peuvent être le point de départ de métastases.

7° Les cancers aux métastases évidentes.

8° Les cancers multiples atteignant simultanément plusieurs organes ou tissus.

9° Les hyperplasies malignes : leucoses, réticulo-endothélioses malignes, dont certaines sont assez localisées pour permettre une guérison par extirpation.

10° Les blastomatoses associées : tumeurs bénignes et malignes, hyperplasies chez un même sujet.

Les hormones interviennent ou peuvent intervenir dans tous ces types de tumeurs.

C. — CLASSIFICATION DES EFFETS EXERCES PAR LES HORMONES ET LES GLANDES ENDOCRINES EN CARCINOLOGIE

Pour être clair, on a étudié pour chaque glande, d'une part les effets stimulateurs, d'autre part les effets inhibiteurs.

Parmi les *effets stimulateurs*, il faut retenir :

— le rôle des glandes et des hormones dans la genèse des tumeurs bénignes ou malignes aux dépens des différents tissus ou organes ;

— le rôle des tissus eux-mêmes dans la carcinophilie et dans la coblastogénèse ;

— le rôle stimulateur exercé sur la croissance des diverses tumeurs bénignes et malignes ;

— le rôle stimulateur exercé sur la transformation tumorale des greffes de tissus ou d'organes normaux.

Les *effets inhibiteurs*, antiblastocinèse et anticarcinocinèse, se manifestent par :

— le rôle antiblastogène et anticarcinogène ;

— le rôle inhibiteur exercé sur la croissance des greffes et sur la croissance des métastases ;

— le rôle dans la blasto-résistance et la carcino-résistance.

La carcino-résistance peut être définie comme suit : c'est l'état latent des animaux qui supportent impunément l'administration de substances cancérigènes ou l'implantation de greffes de tumeurs. Elle peut être absolue ou relative. Elle est due essentiellement à un état fonctionnel particulier du système neuro-endocrinien.

De même, le développement tardif des métastases peut s'expliquer par une modification de l'état fonctionnel du système neuro-endocrinien.

CHAPITRE III

CONSTATATIONS EXPERIMENTALES ET CLINIQUES

Tous ces effets, stimulants ou inhibiteurs, ont pu être obtenus et observés dans trois situations :

- dans l'hyperfonctionnement hormonal, spontané ou expérimental ;
- dans l'hypofonctionnement spontané ou expérimental ;
- dans l'inhibition de la production d'anticorps.

L'HYPERFONCTIONNEMENT

Dans ces diverses conditions, il peut être dû à l'hyperproduction de plusieurs hormones qui se stimulent réciproquement.

Mais ses effets peuvent être secondaires à des lésions irritatives nerveuses, ou à la carence pathologique en une hormone frénatrice, ou encore à l'absence du catabolisme d'une hormone blastocinétique, comme c'est le cas dans certaines hépatites.

Cet hyperfonctionnement peut être obtenu expérimentalement par des procédés directs, tels que l'administration d'hormones purifiées, d'extraits glandulaires ou de greffes de tissus glandulaires ; ou par des procédés indirects tels que des irritations nerveuses ou l'emploi de substances chimiques ou de procédés physiques agissant sur une glande endocrine.

L'HYPOFONCTIONNEMENT

Il peut être également, expérimentalement, provoqué par des procédés directs ou indirects :

- des procédés directs, endocrinotomies totales ou partielles, emploi des anti-hormones, ou d'isotopes se fixant sur la glande étudiée ;

— procédés indirects : emploi d'hormones inhibitrices, interventions sur les centres nerveux qui régissent telle ou telle glande ; ou extirpation de cette glande ; ou enfin carence minérale ou alimentaire, comme c'est le cas de l'iode dans la production de tumeurs thyroïdiennes par hypothyroïdie.

L'INHIBITION

Quant à l'inhibition de la production d'anticorps, elle fait actuellement l'objet d'études portant sur la cortisone, qui permet d'obtenir la croissance d'homogreffes.



C'est au cours de ces recherches que s'est élevée la discussion, non encore close, sur le point d'établir le rôle respectif en carcinologie, du système nerveux et des hormones dans le cadre du système neuro-endocrinien et neuro-ergonal.

Il est logique que les cancérologues soviétiques aient donné le rôle prépondérant aux mécanismes corticaux sur lesquels se concentre l'Ecole pavlovienne, mais les expériences sur ce point ne sont pas convaincantes.

Les Américains insistent plus spécialement sur le facteur psychique, sans en faire non plus la démonstration.

Les auteurs français, avec ROUSSY et MOSINGER, sont plus éclectiques. Ils estiment que les processus nerveux irritatifs peuvent entraîner des phénomènes réactionnels prolifératifs, hyperplasiques et adénomateux, qui peuvent favoriser la carcinogénèse. Mais que ces processus relèvent aussi, pour une part égale, aux neuro-hormones de transmission, et à des facteurs exogènes encore mal précisés.

Ils font observer que la dénervation n'empêche pas les réactions prolifératives initiales dues aux substances cancérogènes. Que, d'une façon générale, si le rôle du système nerveux est incontestable, il a surtout pour effet de commander le fonctionnement des glandes endocrines et de constituer avec elles le système neuro-endocrinien.

Qu'il ne faut donc pas concentrer les recherches sur le seul système nerveux, mais sur le système neuro-endocrinien dans son ensemble.

Il faut, en réalité, considérer le rôle des hormones comme l'un des éléments de l'ensemble des substances biologiquement actives

(ergones ou biocatalyseurs, gènes, hormones, vitamines, enzymes, métabolines), qui présentent entre elles et avec le système nerveux des corrélations intimes et inséparables.

Ce système est une sorte d'appareil d'intégration, dans l'organisme, de toutes les stimulations endogènes et exogènes.

Si bien que, pour l'Ecole française, le problème du cancer est essentiellement un problème cellulaire. Chaque cellule doit être considérée comme un assemblage de substances actives, les ergones cellulaires, qui sont localisées sur les micro-organites cytoplasmiques et nucléaires (chromosomes, par exemple), l'ensemble des ergones d'une cellule constituant un « système ergonal cellulaire ».

Ce système est évidemment variable d'un type cellulaire à l'autre, dans un même organe.

Il existe, en outre, dans une même cellule, des corrélations intimes entre les diverses ergones, en raison desquelles il existe dans la cellule des phénomènes d'intégration, suivant lesquels toute altération d'une ergone cellulaire modifie tout le système ergonal.

Dans ces conditions, la cancérisation d'une cellule peut être considérée comme le résultat de l'altération d'une ergone, ou de plusieurs ergones intégrées dans l'ensemble d'un système ergonal cellulaire.

Cette altération peut porter sur un ou plusieurs gènes. Elle peut être immédiate et directe, ou au contraire se faire par l'intermédiaire d'une altération diastasique préalable.

Dans les deux cas, elle s'intègre à la cancérisation, qu'il s'agisse d'une agression physique ou chimique, ou virale.

Quant au mode d'action des hormones sur la cellule et dans la carcinogénèse, ou la cocarcinogénèse, il est encore mal connu.

On suppose qu'elles pénètrent dans les cellules et s'y fixent dans les éléments spécifiquement sensibles, comme le font certains toxiques cancérigènes, et qu'elles exercent ensuite une action effectrice sur les enzymes et sur les acides nucléiques.

Il en résulte, par un processus que l'on n'a pu encore bien préciser, une multiplication cellulaire anormale, c'est-à-dire une tumeur bénigne ou maligne. Le cas des œstrogènes semble confirmer cette opinion.

D'une façon générale, chez les animaux d'expérience, à ce processus s'ajoute un *syndrome général et neuro-endocrinien*,

habituel chez les cancéreux, dont le rôle dans la genèse des cancers est à l'étude.

Chaque principe cancérigène, qu'il s'agisse d'hormones ou d'autres facteurs, a ses réactions propres selon l'animal considéré.

Les agents cancérigènes chimiques et physiques ont, sous certaines conditions encore mal connues, une action anticancérigène. C'est ainsi que les substances œstrogènes qui interviennent dans la production du cancer du sein peuvent aussi, dans certains cas, l'inhiber.

CARCINO-RESISTANCE

La carcino-résistance, c'est-à-dire l'absence de réactivité que présentent certaines espèces et certains individus, tant vis-à-vis des substances cancérigènes que des greffes de tumeurs, est démontrée par les faits. Elle peut s'expliquer par une constitution particulière du système neuro-endocrinien.

CROISSANCE DES CELLULES CANCEREUSES

La croissance des cellules cancéreuses n'est pas illimitée comme on l'a cru longtemps, ni autonome. Elles continuent à obéir aux facteurs qui stimulent, ou qui inhibent les cellules normales dont elles proviennent.

D'où l'explication des actions inhibitrices obtenues par les hormones dans le traitement de certains cancers, ou par les endocrinectomies, dont le but est de supprimer les hormones blastostimulatrices.

Exemple :

Les hormones œstrogènes ont une action inhibitrice non seulement sur le cancer de la prostate mais sur le cancer du sein que, logiquement, elles devraient stimuler.

Avec la même hormone, on a pu obtenir par administration prolongée, une grande variété de tumeurs bénignes et malignes.

Il résulte des expériences de ROUSSY et MOSINGER que :

— les traitements les plus actifs sont les traitements continus et à absorption lente ;

— les quantités de substances œstrogènes utilisées en clinique humaine sont d'une façon générale beaucoup plus élevées que celles qui ont suffi pour obtenir des résultats expérimentaux positifs ;

— la susceptibilité aux hormones est très variable selon l'espèce et selon l'individu;

— les expériences ci-dessus résumées sont valables pour les œstrogènes, la testostérone, la progestérone, la désoxycorticostérone, la cortisone, la somatotrophine et l'**A C T H**.

Dans leur ensemble, les hormones exercent une action blastogène multiple. Les cas sont si variables que les classifications jusqu'ici établies ne peuvent être considérées comme définitives, l'endocrinologie progressant depuis quelques années à pas de géant.

L'implantation a généralement les mêmes effets que l'administration d'hormones. C'est pourquoi l'on conseille pour celles-ci la méthode de l'administration lente et prolongée. Ceci est particulièrement net pour les cas des œstrogènes.

Le facteur racial et héréditaire joue un rôle très important. Ceci a été noté plus particulièrement pour le cancer du sein.

On peut enfin obtenir des proliférations mammaires par des procédés endocriniens indirects, par exemple en provoquant la production de tumeurs ovariennes, surrénales, ou hypophysaires.

L'alimentation est à considérer. Une sous-alimentation exagérée n'entraîne que de faibles modifications du comportement sexuel et de la fertilité, ce qui veut dire qu'elle n'entraîne pas d'altérations endocriniennes profondes. Mais elle diminue chez les animaux d'expérience (rats) la fréquence du cancer mammaire. Il semble qu'elle agisse comme une pseudo-hypophysectomie, entraînant par conséquent une insuffisance fonctionnelle de l'hypophyse.

L'action des hormones est plus vive chez les sujets jeunes que les sujets âgés.

La grossesse accélère le cancer mammaire chez la souris (FOULDS).

La croissance des implants de greffe de cancer mammaire chez la souris femelle est stimulée par les substances œstrogènes.

L'ovariectomie — sauf par exception chez certaines espèces animales ou certaines races — empêche les cancers mammaires, si elle est pratiquée dès la naissance. Mais si l'ovaire a fonctionné pendant plusieurs mois, l'ovariectomie n'a plus qu'une action inhibitrice très restreinte.

M. ALBEAUX-FERNET, confirmant dans ses observations en clinique humaine les notions expérimentales que nous venons de résumer, insiste sur les points suivants, qui doivent nous inciter, en pratique courante, à la prudence :

— l'impossibilité de toute expérimentation en cette matière chez l'homme ;

— le caractère souvent hasardeux de l'extrapolation des résultats obtenus chez l'animal à ceux que l'on peut provoquer chez l'homme ;

— l'interférence gênante du métabolisme intermédiaire comme c'est le cas du foie dans la transformation des stéroïdes hormonaux ;

— activité bi-sexuelle des hormones génitales ;

— connaissance insuffisante des facteurs génétiques et des prédispositions familiales au cancer.

CHAPITRE IV

DEDUCTIONS THERAPEUTIQUES

Nous prendrons comme exemples le cancer du sein et le cancer de la prostate.

1. — L'HORMONOTHERAPIE DU CANCER DU SEIN

A. — NOTIONS GENERALES

Il est généralement admis que les femmes jeunes atteintes de cancer du sein sont justiciables des androgènes et que les œstrogènes sont réservés aux femmes âgées.

On estime également que toute métastase est la conséquence d'un transport à distance, par voie lymphatique, ou sanguine, de cellules néoplasiques.

Ces conceptions ne sont sans doute pas rigoureusement exactes et elle ont besoin d'être complétées, mais elles n'en sont pas moins valables.

Mais, à côté des migrations cellulaires que personne ne songe à contester, il y a lieu de considérer des phénomènes de résonance cellulaire à distance, sous l'influence de facteurs multiples, génétiques et autres, observés et publiés par LACASSAGNE, à une induction par différents stéroïdes agissant sur l'hypophyse, qui constituerait un relais indispensable.

Sans hypophyse, il n'est pas de cancer expérimental, et toutes les stimulines, F S H surtout, peuvent être mises en cause.

MOON, injectant pendant un an à des rates, de l'hormone somatotrope, n'a jamais pu provoquer de cancer chez les animaux hypophysectomisés. Il en est de même lorsqu'on expérimente avec le méthyl-phénanthrène qui, sur certains lots judicieusement choisis, provoque presque à coup sûr le cancer chez l'animal.

La prolactine est peut-être cet agent indispensable, car tout stéroïde peut provoquer une gynécomastie et potentialiser l'action des androgènes, de la cortisone, de la progestérone, etc... Par contre, la thyroxine exerce une action antagoniste sur la prolactine.

Celle-ci, d'ailleurs, abondante au début de la vie, subito après la naissance une chute profonde pour augmenter très vite, à partir de la deuxième ou troisième année, et atteindre son maximum après soixante ans, après un fléchissement passager vers cinquante-cinq ans.

Le cancer du sein, comme le fibrome et l'infarctus du myocarde, a tendance à apparaître de plus en plus tôt. Il y a un phénomène de rajeunissement du cancer du sein comme il y a un rajeunissement du fibrome (PERRAULT).

La grossesse, dont l'influence aggravante sur le cancer du sein est notoire, s'accompagne d'une production considérable d'hormones gonadotropes (5.000 fois plus qu'en temps normal au moment de l'ovulation) et de prolactine. Cette aggravation se poursuit en cas de non lactation. Au contraire, la lactation, en fixant la prolactine sur des récepteurs périphériques et en l'éliminant par le lait, a des effets heureux. Les bonnes laitières n'ont pas de cancer du sein.

Il semble donc qu'il y ait intérêt à doser la prolactine au niveau du sein et des ovaires, mais c'est une recherche difficile. Ce qu'il faut surtout, c'est lutter contre sa formation et contre l'activité hypophysaire en général, car si l'on injecte de la prolactine chez l'animal cancérisé, on provoque une aggravation.

B. — LES ŒSTROGENES DANS LE TRAITEMENT DES CANCERS DU SEIN

Un rapport existe indiscutablement entre les hormones œstrogènes et les tumeurs du sein. Mais une chose apparaît aussi certaine : c'est que ce rapport ne peut pas se traduire aujourd'hui au moins, en une équation simple ; à chaque affirmation qu'on est amené à produire, il faut presque aussitôt, en contrepartie, apporter des réserves, tout au moins des nuances.

C'est pour la maladie kystique que ces rapports se sont d'abord affirmés. Cette affection fréquente et curieuse, dont la pathogénie déroutait les anciens auteurs (ni inflammation, ni néo-

plasme) s'est singulièrement éclairée lorsqu'on a compris le rôle des hormones dans sa production. Les recherches expérimentales de ROUSSY et de LACASSAGNE ont montré que les œstrogènes agissent de façon intense sur le développement de la glande mammaire et de ses acini. Histologiquement, tous les intermédiaires existent entre la glande mammaire normale, le sein pré-menstruel, la maladie kystique, l'adéno-fibrome; l'adéno-fibrome représentant une forme plus stabilisée de la maladie, la maladie kystique une forme plus évolutive, plus influençable par les hormones, plus susceptible de se Cancériser.

Mais il serait tout à fait excessif d'établir en équation absolue : folliculine-maladie kystique. Déjà apparaissent les réserves que l'on a fait prévoir. Dans la production de la maladie kystique, l'hormone œstrogène n'est point tout; il faut tenir compte de l'état du récepteur, de la congestion de la glande mammaire et surtout, semble-t-il, des diverses entraves apportées à la lactation. Les vétérinaires relèvent que la maladie kystique n'existe point chez les vaches laitières, qu'elle n'existe pas chez les chiennes vulgaires qui accouchent et nourrissent, tandis qu'elle existe chez les chiennes de luxe mises à l'abri des grossesses et des lactations. Bien plus, l'expérimentation a montré que non seulement les hormones œstrogènes, mais que, paradoxalement, les androgènes peuvent parfois provoquer le développement des acini; on cite même une observation où l'hormone mâle a joué ce rôle pathogène inattendu.

Si le rôle des œstrogènes peut être affirmé dans la maladie kystique, il est vraisemblable dans l'épithélioma du sein. Les hormones œstrogènes sont proches parentes des carbures aromatiques dont on sait l'action Cancérigène. Histologiquement, on pourrait compléter la formule de tout à l'heure et écrire que tous les intermédiaires existent entre le sein normal, la glande pré-menstruelle, la maladie kystique et l'épithélioma. On sait d'ailleurs combien, dès la connaissance clinique de la maladie kystique, les histologistes ont été portés à l'interpréter comme un épithélioma et, de temps à autre, dans les sociétés savantes les discussions recommencent sur ce sujet, à peine démarquées depuis l'époque de RECLUS et de MALASSEZ.

Mais il y a lieu, pratiquement, de faire sur cette conception, et sans en diminuer le bien-fondé, quelques réserves. C'est ainsi que le Professeur F. PAPIN attire l'attention sur ce fait que malgré cette transition histologiquement insensible de la maladie kystique à l'épithélioma, la transformation Cancéreuse ne s'ob-

serve cliniquement que dans une proportion de cas de maladie kystique infiniment moindre que ce que l'histologie ferait supposer. Expérimentalement, le rôle des hormones dans le cancer du sein a été étudié en partant de la thérapeutique ainsi suggérée : on a recherché en quoi l'hormone mâle et la castration ovarienne, c'est-à-dire les deux facteurs antagonistes des œstrogènes, pouvaient modifier le cancer mammaire des souris de lignée cancéreuse chez lesquelles l'adéno-carcinome mammaire apparaît presque inexorablement. Et voici ce qu'ont constaté REGAUD et LACASSAGNE : l'hormone mâle, faite préventivement, a empêché l'apparition de l'adéno-carcinome mammaire chez la souris ; elle n'a manifesté aucun effet sur la tumeur une fois constituée. Quant à la castration, pour qu'elle empêche l'apparition du cancer, il faut qu'elle soit faite de façon précoce, avant la puberté de la souris ; mais si on la fait trop précocement et trop près de la naissance, l'apparition du cancer n'est point entravée, probablement du fait de l'hyperplasie surrénale compensatrice qui a eu le temps de s'établir.

Si nous passons sur le terrain clinique, nous allons retrouver entre hormone œstrogène et cancer ces mêmes rapports, avec les mêmes réserves et les mêmes nuances. Cliniquement, de nombreuses observations suggèrent le rôle des hormones œstrogènes dans le développement du cancer du sein. On connaît l'observation de LIEBEGOTT qui, traitant un cancer de la prostate par les œstrogènes, voit survenir chez le malade au bout de six mois un cancer bilatéral du sein avec adénopathie axillaire. On a souligné souvent l'apparence d'hyperfolliculinie dans les antécédents des femmes atteintes de cancer du sein.

C'est ainsi que F. PAPIN relate le cas d'une femme qui, opérée pour une maladie kystique histologiquement contrôlée, doit être opérée de nouveau trois ans plus tard pour un cancer du même sein, et qui deux ans après cette seconde opération, présente des métastases cutanées graves. Or cette femme, dans l'espoir d'avoir un enfant, abusait immodérément depuis plusieurs années, à l'insu de ses médecins, d'œstrogènes à doses considérables.

Mais en clinique, comme en histologie et en expérimentation, des réserves apparaissent immédiatement en contrepartie des faits, indiscutables, qui précèdent. Il serait puéril d'affirmer qu'il existe toujours chez les malades un parallélisme absolu entre l'hyperfolliculinie et le cancer du sein. Et nous observons deux périodes particulièrement intéressantes à ce point de vue de la vie féminine, la grossesse et la ménopause, que constate-t-on ?

Pendant la grossesse il y a augmentation considérable des hormones œstrogènes ; or, le cancer du sein y est grave, mais il y est très rare. Et la ménopause semblerait devoir marquer, du fait de la cessation de la fonction ovarienne, le terme du cancer du sein dans la vie de la femme. Il n'en est rien et si l'on étudie la fréquence du cancer du sein suivant l'âge, on s'aperçoit que sa courbe présente deux acmés, l'un avant la ménopause, l'autre assez tardivement après. Et cette simple constatation suggère déjà que la castration ne pourra pas être un procédé thérapeutique absolument incontestable.

C. — LA CASTRATION OVARIENNE CHIRURGICALE

Elle a été utilisée depuis très longtemps déjà dans le cancer du sein. SCHIMZIGER l'avait proposée dès 1889. Cette conception fut reprise par REYNES (Marseille), FOVEAU, DE COURMELLES, lui préférèrent ensuite la castration par radiothérapie. Mais c'est surtout depuis 1945-1946 que, sous l'impulsion d'AMELINE et de SICARD, cette technique s'est répandue. Ils publièrent des résultats stupéfiants, concernant entre autres des métastases osseuses très douloureuses qui furent soulagées très rapidement. Ils signalèrent même des cas dans lesquels des géodes osseuses se recalcifièrent. Par contre, les résultats sont peu apparents sur la lésion locale elle-même et sur les métastases viscérales.

D. — L'HORMONE MALE

L'emploi de la testostérone dans le traitement du cancer du sein chez la femme a pour but la neutralisation des sécrétions œstrogènes, dont le rôle s'avère important dans la genèse et dans l'évolution de ces tumeurs.

Il y a lieu de rappeler quelques notions physiologiques qui s'appliquent à la carcinogénèse par les œstrogènes et aux modes d'action de l'hormone mâle.

Les faits cliniques qui conduisent à incriminer les sécrétions ovariennes dans la production du cancer du sein sont :

— La fréquence dix fois moins grande de cette tumeur chez la femme ovariectomisée.

— L'évolution rapide du carcinome pendant la grossesse.

— La relative fréquence du cancer mammaire à l'âge de la ménopause.

— La constance dans les antécédents des symptômes de dysharmonie hypophyso-ovarienne.

— Les poussées évolutives aiguës de la masse tumorale souvent observées en phase prémenstruelle.

Sur le plan expérimental, les faits essentiels à retenir sont résumés dans ce fait que, chez certaines lignées de souris, l'incidence tumorale est augmentée par l'administration d'œstrogènes, alors qu'elle est diminuée par l'ovariectomie (LACASSAGNE).

Quant aux *bases biologiques* de l'emploi de l'hormone mâle, elles sont d'abord d'ordre expérimental :

— La testostérone à très fortes doses entraîne l'atrophie utérine et mammaire.

— La testostérone abaisse l'incidence constante du cancer de la mamelle dans diverses générations d'animaux ou du cancer déclenché par les œstrogènes.

— L'injection conjuguée de testostérone et d'œstrogènes provoque moins de tumeurs mammaires que l'injection d'œstrogènes seuls.

En réalité le mode d'action de la testostérone est encore mal connu. Il est probablement double, d'une part bloquant l'hypophyse, exerçant, d'autre part, une action antagoniste et peut-être neutralisante des œstrogènes.

Toutes ces considérations ne doivent pas faire oublier que les applications cliniques de cette hormonothérapie sont limitées : C'est une thérapeutique post-chirurgicale, purement palliative et limitée au ralentissement du processus évolutif.

Elle ne doit donc jamais être prescrite comme unique thérapeutique devant une lésion dont on suspecte la malignité ; en effet, elle a pu, dans certains cas où elle avait été à tort appliquée seule, accélérer l'évolution de la tumeur ; le processus de dégénérescence serait stimulé surtout par l'emploi de doses faibles (SANTY, MOULONGUET). En tout état de cause, elle risque de faire perdre un temps précieux avant l'opération.

Le traitement chirurgical demeure le seul mode de conduite devant un cancer opérable du sein ; il doit être imposé avec ou sans irradiation pré-opératoire dont les indications et la technique sortent du cadre de cette étude, mais avec irradiation post-opératoire dans les cas accompagnés d'adénopathies axillaires reconnues néoplasiques par l'examen histologique.

CONDUITE DU TRAITEMENT.

La plupart des observations publiées (LOESER, GARDNER, FELS, HERRMANN et ADAIR, MASSE, SICARD), ont été celles de cas traités par les injections de propionate de testostérone. Elles mettent bien en évidence la nécessité absolue d'une posologie forte, utilisant l'injection de 100 à 200 mg, trois fois par semaine. « Il faut agir de façon massive et maintenir sans cesse la femme à la limite des inconvénients de l'hormonothérapie mâle » (SICARD).

La nécessité d'un traitement prolongé est également soulignée par tous les auteurs. La durée de celui-ci est de huit à dix semaines aboutissant à un total de 2,60 g à 4 g d'hormone pour cette première série. ADAIR conseille une post-cure consistant en l'absorption, par voie perlinguale, de 60 mg de méthyltestostérone pendant les dix semaines suivantes.

Dans ces derniers mois, à cette thérapeutique astreignante des injections, de nombreux auteurs, et SICARD (2 cas) en particulier, ont substitué avec avantage l'implantation de comprimés de testostérone.

On place dans le tissu cellulaire sous-cutané d'une fosse iliaque dix pellets de 100 mg chacun de testostérone. L'action durable et continue de ces pellets réalise une imprégnation constante et massive de l'organisme. SICARD la renforce par des injections intra-musculaires de 100 mg de propionate de testostérone, trois fois par semaine, pendant deux mois; cette cure d'entretien est renouvelée tous les trois mois et, à cette date, il est généralement indiqué de pratiquer une nouvelle implantation.

D'autres auteurs utilisent des cristaux (ou micro-cristaux) de propionate de testostérone, en suspension dans l'eau, qu'ils injectent dans les tissus voisins de la cicatrice opératoire. Cette technique permet d'administrer des doses importantes d'hormones et de la renouveler souvent, et de réaliser une imprégnation hormonale lente de l'organisme à un taux élevé pendant une longue durée.

Les inconvénients de ce traitement sont : son prix élevé, et surtout la fréquence de la production de symptômes de masculinisation assez gênants : modification du timbre de la voix, développement exagéré de la pilosité, hypertrophie du clitoris.

Mais ces inconvénients doivent être considérés comme négligeables en regard des résultats thérapeutiques, toujours nets et souvent remarquables, obtenus.

Cette thérapeutique trouve son terrain le plus favorable dans les métastases osseuses, comme l'ont démontré les observations de HERRMANN, ADAIR et WOODART, MASSE et SICARD.

Les résultats obtenus le plus souvent sont les suivants :

— Disparition lente (quinze à vingt jours) et progressive, mais très nette et durable, des douleurs. On sait la sévérité avec laquelle les métastases osseuses perturbent la vie des malades, par les souffrances effroyables qu'elles provoquent. Or, sous l'influence de ce traitement, les douleurs diminuent rapidement d'intensité et souvent disparaissent complètement. On obtient généralement la reprise d'un sommeil normal et la suppression de l'emploi de la morphine, si l'on y a déjà eu recours.

En même temps, on observe une reprise de l'appétit, une amélioration du comportement psychique et une reprise de poids.

Sur les clichés radiologiques, on constate, en quelques semaines, un remaniement osseux avec diminution des géodes ou de l'aspect pommelé, une reconstitution de la travée osseuse, une régularisation de la ligne périostée, une recalcification diffuse.

Même dans les cas où une amélioration radiologique n'a pas été constatée, l'amélioration fonctionnelle est toujours nette.

Mais il est curieux de constater que cette action est nulle sur les autres formes de métastases, hépatiques ou pulmonaires, et qu'elle est très rarement bénéficiaire contre l'infiltration dermique.

Il semble même que l'action sur les métastases osseuses soit moins nette quand celles-ci sont associées à d'autres métastases viscérales.

Il faut noter enfin l'absence totale de corrélation avec les autres thérapeutiques locales. La radiothérapie post-opératoire locale, la castration chirurgicale ou par irradiation, ne semblent pas influencer sur les résultats obtenus. Souvent, l'hormonothérapie obtient un bon résultat même quand toutes ces autres méthodes ont échoué.

DIFFÉRENCES D'ACTION AVEC LA CASTRATION CHIRURGICALE.

A. SICARD, qui s'est constitué en France le propagandiste de la castration chirurgicale dans le cancer du sein (28 malades traitées avec seulement 4 récidives), a bien mis en évidence les caractéristiques des résultats obtenus par ce procédé :

1° Action fonctionnelle rapide (disparition des douleurs dès le lendemain de l'intervention) et durable (dix-huit mois à deux ans).

2° Action générale importante avec reprise de l'appétit et du poids.

3° Absence de modifications radiologiques : les lésions ne s'améliorent pas par la castration. C'est donc dans le remaniement osseux que réside la différence d'action essentielle en faveur de l'hormonothérapie.

L'utilité de combiner les deux méthodes après l'intervention de Haldsted, tout au moins chez les femmes au-dessous de cinquante ans, dans le but de diminuer la fréquence ou de retarder d'apparition de métastases, paraît logique ; en effet la castration supprime la principale source des substances œstrogènes, mais l'on sait que l'ovaire n'est pas le seul lieu de production ; l'hormonothérapie androgène, agissant par antagonisme ou par neutralisation, bloquerait les sécrétions restantes, provenant d'autres glandes (surrénales en particulier).

Il faut envisager enfin le cas des cancers inopérables, pour lesquels l'hormonothérapie par la testostérone a été tentée dans quelques cas.

a) HERMANN et ADAIR ont employé les injections de propionate de testostérone en l'associant avec la rœntgenthérapie ; dans 1 cas de cancer ulcéré et dans 2 cas de carcinomes infiltrés, ils n'ont pas observé le développement de métastases osseuses.

b) L'hormonothérapie a été employée isolément par les mêmes auteurs et elle a déterminé, dans un cas, la régression de la tumeur carcinomateuse, la disparition des ganglions sus-claviculaires, cervicaux et axillaires et la fonte des nodules cutanés après l'administration de 3,150 g de propionate de testostérone en deux mois. La rechute n'en est pas moins survenue trois mois plus tard et la mort est survenue dans la cachexie ; les mêmes auteurs ont eu un échec dans 4 cas.

SCHWANDER et MARVIL, employant le propionate de testostérone dans 5 cas, n'ont obtenu aucun effet sur la tumeur et les métastases cutanées, mais ont vu diminuer les douleurs des métastases osseuses.

L'hormonothérapie du cancer du sein par le propionate de testostérone en injection intra-musculaire, par la testostérone en implants ou par le propionate de testostérone en inclusion de suspensions aqueuses cristallines, compte donc à son actif un certain nombre de résultats intéressants.

Il semble que l'on puisse faire crédit à cette méthode pour en généraliser l'emploi systématiquement après ablation du sein, soit seul, soit associé à la castration chirurgicale.

2. — L'ŒSTROGENOTHERAPIE DANS LE CANCER DE LA PROSTATE

De même que l'action des androgènes est incontestable dans le traitement du cancer du sein dans le sexe opposé, de même les œstrogènes ont été utilisés avec profit dans la thérapeutique du cancer de la prostate.

Il faut à ce sujet rappeler que le cancer de la prostate est souvent cliniquement muet et que le diagnostic ne se fait alors que par le toucher rectal et par le dosage des phosphatases acides du sérum sanguin, ou par la biopsie d'une métastase si celle-ci est possible.

La castration et les œstrogènes de synthèse constituent aujourd'hui un traitement d'une utilité incontestée dont l'action bien-faisante se manifeste non seulement sur l'état général mais sur le tissu néoplasique, et cela malgré les inconvénients possibles. On ne peut naturellement pas parler ici de guérison, mais des survies appréciables ont été obtenues dans 2 cas sur 3.

Cette technique a été préconisée par HUGGINS et HODGES en 1941, reprise par HERBST en 1942. Ces auteurs ont mis en évidence la « *dépendance androgénique* » de ce cancer et démontré que la modification du terrain endocrinien suffit à faire régresser, ou même disparaître temporairement, des tumeurs néoplasiques que jusqu'ici on avait coutume de voir progresser inexorablement.

Ch. DEBRAY et PERGOLA ont récemment publié un exemple dans lequel la transformation obtenue par les œstrogènes de synthèse fut remarquable. Il s'agissait d'un cas où déjà les métastases d'un cancer cachectisant de la prostate étaient accusées.

Le traitement consista en l'administration quotidienne de 30 mg d'hexœstrol ; il permit à ce malade cachectique une reprise de poids de 7 kg et la reprise d'une activité professionnelle appréciable, qui persistait depuis plusieurs mois et se maintenait au moment où ils ont publié cette observation.

Le traitement actuellement préconisé est le suivant :

A la castration chirurgicale, couramment employée aux U S A, ou à la surrénalectomie bilatérale que permet aujourd'hui l'emploi de la cortisone (la prostatectomie étant souvent rendue impossible chez des malades déjà avancés), on ajoute le traitement hormonal dans les conditions suivantes :

On utilise les œstrogènes de synthèse, plus actifs que les œstrogènes naturels.

La majorité des auteurs accorde la préférence au diéthylstilbœstrol, considéré comme plus actif que le dienœstrol et que l'hexœstrol.

Il faut utiliser des doses fortes, mais variables selon les auteurs. La dose de 1 à 10 mg par jour de diéthylstilbœstrol est le plus souvent conseillée, mais d'autres auteurs vont jusqu'à 50 mg par jour (A. MEYER, 1951), et exceptionnellement 100 mg par jour (CAROLI, 1948). Ce dosage est d'ailleurs, et cela se conçoit, difficile à établir puisqu'on ne peut se baser que sur les signes cliniques et sur le dosage des phosphates acides du sérum sanguin, quand il existe des métastases.

LANG (1950) recommande une dose d'attaque de 10 à 30 mg par jour, suivie d'une dose d'entretien de 5 à 15 mg. On peut changer de dérivé œstrogénique en cours de traitement, et obtenir ainsi une nouvelle amélioration.

Mais il est avant tout important que le traitement par les œstrogènes soit quotidien et continu. Un arrêt de traitement donne presque toujours un coup de fouet à la maladie.



HERGER et HUGGINS conseillent de commencer par les œstrogènes et de réserver la castration pour les malades résistant au traitement ou offrant dans la suite une recrudescence. En France surtout on hésite à pratiquer la castration d'emblée en raison des troubles psychiques qu'elle entraîne, et on ne la pratique guère qu'en cas de métastases menaçant d'évoluer rapidement.

Les résultats sont remarquables par comparaison avec les cas non traités. L'évolution chez ces derniers est fatale en quel-

ques mois (trente mois en moyenne et beaucoup plus vite en cas de métastases), alors que chez les malades ainsi traités on observe couramment des survies de trois à cinq ans. Les résultats sont évidemment très variables selon chaque cas considéré et surtout selon l'importance et la rapidité d'évolution des métastases.

Ce traitement a pour inconvénients l'impuissance, qui est la règle, et la diminution de la libido, d'ailleurs peut-être souhaitable en pareil cas. Il entraîne aussi une hypertrophie relative et une sensibilité des seins, et une pigmentation assez prononcée au niveau des mamelons, du raphé scrotal, de la langue, et parfois une légère adiposité graisseuse et hydrique à disposition féminine. Plus rarement une polyarthrite hormonale, signalée par Mme BERTRAND-FONTAINE.

Ces inconvénients mineurs ne peuvent entrer en parallèle avec les résultats obtenus.

CONCLUSIONS

Les travaux poursuivis au cours de ces quinze dernières années, en particulier par ROUSSY et MOSINGER, ont permis de préciser certains aspects de l'endocrinologie carcinologique. Ces auteurs, étudiant le rôle de chaque glande et de chaque hormone dans la production des tumeurs bénignes et malignes, puis les processus prolifératifs qu'elles exercent sur les différents tissus, concluent que le rôle des hormones doit être étudié dans le cadre général du système neuro-endocrinien et du système neuro-ergonal. Le complexe hypothalamo-hypophysaire joue en la matière un rôle primordial. Il s'agit, semble-t-il, d'un mécanisme de transmission.

L'administration lente et prolongée d'une même hormone provoque des processus prolifératifs multiples. Le cas est particulièrement net pour les œstrogènes. Mais les effets sont variables d'une espèce à l'autre et d'un individu à l'autre. Le facteur racial et héréditaire semble important à considérer.

Les tumeurs obtenues avec une hormone n'ont pas une interprétation univoque, car elles s'accompagnent d'un syndrome neuro-endocrinien général, qui intervient à son tour dans la genèse des tumeurs.

Le système neuro-ergonal, appareil d'intégration, s'oppose aux systèmes cellulaires, qui comprennent l'ensemble des substances actives (gènes, diastases, vitamines) variables pour chaque groupe de cellules. Toute modification d'une ergone entraîne une altération de tout le système ergonal de la cellule correspondante. Le type de l'altération peut être la cancérisation, qui résulterait, dans ces conditions, d'une intégration pathologique dans la cellule de processus de dédoublement mitotique, sous l'influence des hormones.

La carcino-résistance est due, elle aussi, pour une large part au système neuro-endocrinien.

Il existe toujours chez les cancéreux, aussi bien en clinique qu'en expérimentation, un syndrome neuro-endocrinien général.

L'application en clinique humaine de ces notions confirme les résultats expérimentaux. La thérapeutique antinéoplasique fait appel aux hormones, tantôt en les administrant sous forme d'extraits ou d'implants, tantôt en s'efforçant d'en tarir les sécrétions à l'intérieur même de l'organisme. Parmi les exemples les plus typiques, on peut citer les œstrogènes dans le cancer de la prostate, les androgènes dans les métastases osseuses du sein de la femme jeune; et inversement la castration ovarienne dans le cancer du sein chez la femme ou l'orchidectomie dans le cancer de la prostate chez l'homme. Du fait de l'impossibilité de toute expérimentation en cette matière chez l'homme, et du fait de l'activité bisexuelle des hormones génitales, ces thérapeutiques, jusqu'à nouvel ordre, ne doivent être appliquées que sous une surveillance attentive du bilan hormonal et neuro-endocrinien, et avec la plus grande prudence.

Vu, le Doyen :
BINET

Vu, le Président de Thèse :
DE GENNES

Vu et Permis d'imprimer,
le Recteur de l'Académie de Paris :
SARRAILH

BIBLIOGRAPHIE

ALBEAUX-FERNET (M.). — Les hormones dans la thérapeutique des cancers. (*Journal du Praticien*, 10 juillet 1945.)

— Les hormones dans la genèse du cancer humain. (*Revue de Pathol. Générale et Physiol. Clinique*, 1958, p. 993.)

AMELINE (A.) et GALLY (L.). — La castration ovarienne dans les tumeurs inopérables du sein. (*Acad. de Chirurgie*, 13 janvier 1933.)

BICKEL. — Le rôle des hormones dans la genèse et le traitement du cancer. (*III^e Journée Thérap. Clinique*, Genève, 30 oct. 1947, Skira, éditeur.)

CAMERON (A.T.). — Relation des œstrogènes et des androgènes avec le cancer. (Philadelphie 1947, pp. 307-308.)

COUJARD (R.). — Hormones, sympathique et régulation de la croissance. (*Revue de Pathol. Générale et Physiologie Clinique*, 1958, p. 1.003.)

DARGENT (M.) et MAYER (A.). — Données étiologiques concernant le cancer du sein. (*La Presse Méd.*, 14 août 1948.)

ENGSTROMM (W.W.). — (*Journ. Clin. Endocr. Métab.*, 10 août 1956, pp. 1.126-1.129.)

FONTAINE (R.) et coll. — Hyperplasies osseuses après une thyro-parathyroïdectomie. (*Presse Méd.*, 1^{er} octobre 1958.)

GORINCOURT (J.). — Etude expérimentale du 3, 4-benzotyène chez le cobaye. (*Travail du Labo de Médecine Légale*, Marseille, 1938.)

GRIGNON (G.). — Développement du complexe hypothalamo-hypophysaire de l'embryon du poulet. (*Soc. d'Impressions Typographiques*, Nancy, éd., 1956.)

HERVÉ (A.) et PIGANOL (G.). — Le traitement actuel du cancer de la prostate. (*Gazette des Hôpitaux*, octobre 1956, n^{os} 30-31.)

LAROCHE (G.). — Mastopathies. In *Maladies des glandes endocrines*. (*Nouveau Traité de Méd.*, Masson, éd., 1948, p. 776.)

- LE BRETON (E.). — Problèmes posés par la détermination du pouvoir cancérogène d'un régime ou d'un composé. (*Revue Diététique*, 1958, p. 18.)
- LOEPER (J.). — Les sécrétions internes du cancer du sein. (*Thèse de Paris*, 1943, et *La Presse Méd.*, 22 janvier 1944.)
- LOESTER (A.A.). — (*British Med. Journ.*, décembre 1954, p. 11.)
- MASSE (L.). — Traitement hormonal des métastases osseuses du cancer du sein. (*Soc. de Chirg. de Bordeaux*, 15 avril 1948.)
- MAURER. — Accouchements et cancers de l'utérus et du sein. (*Zentralblatt fur Gynecol.*, 17 novembre 1956.)
- MOLLINIER (J.). — Folliculine et cancer. (*Thèse de Médecine*, Paris, 1956, Chaffiotte-Ruand, éditeur.)
- MOSINGER (M.) et FIORENTINII (H.). — Le rôle des hormones et du système neuro-endocrinien et neuro-ergonal en carcinologie. (*Revue de Pathol. Générale et Physiologie Clinique*, 1958, p. 949.)
- MOSINGER (M.). — Le problème du cancer. (Masson et Cie, éd., Paris, 1944.)
- PAPIN (F.). — Tumeurs du sein et hormonothérapie. (*Le Concours Méd.*, 26 janvier 1952.)
- REDON (H.). — Diagnostic et indications thérapeutiques des cancers du sein. (*Semaine Hôpitaux de Paris*, 28 février 1947.)
- ROUSSY (G.) et MOSINGER (M.). — Le complexe hypothalamo-hypophysaire. (*Traité de Physiologie*, H. ROGER et L. BINET, Masson et Cie, 1936.)
- SANTY (P.) et DARGENT (M.). — De l'influence aggravante de la testostérone sur le cancer du sein au début. (*La Presse Méd.*, 11 fév. 1948.)
- SEROR (J.). — Injections d'hormones dans un néoplasme du rectum. Ecllosion de métastases. (*Bull. Alger Carcinol.*, juillet 1954, pp. 471-472.)
- SHEEHAN (H.L.) et ALBEAUX-FERNET (M.). — (*Encyclopédie médico-chirurgicale : Endocrines* — 10.023 C. 10.)
- SICARD (A.). — L'utilisation des hormones mâles dans le traitement des cancers du sein. (*La Presse Méd.*, 28 février 1948.)
- THOMPSON (W.O.). — Traitement hormonal du cancer du sein. (*Year Book Endocrinol* 1947, Chicago 1947, pp. 284-293.)
- ZAZA (M.). — L'hormone thyroïdienne dans la prévention des récives post-opératoires des cancers. (*La Presse Méd.*, 1958, n° 58, p. 66.)

